



# Réorganisations cérébrales fonctionnelles dans la dysarthrie parkinsonienne

Serge Pinto

## ► To cite this version:

Serge Pinto. Réorganisations cérébrales fonctionnelles dans la dysarthrie parkinsonienne. Travaux Interdisciplinaires sur la Parole et le Langage, 2008, 26, pp.115-130. hal-00454448

**HAL Id: hal-00454448**

**<https://hal.science/hal-00454448>**

Submitted on 8 Feb 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# RÉORGANISATIONS CÉRÉBRALES FONCTIONNELLES DANS LA DYSARTHRIE PARKINSONNIENNE

Serge Pinto

## Résumé

*Les trois principales dysfonctions cérébrales observées lors de mouvements réalisés avec le membre supérieur dans la maladie de Parkinson (MP) sont 1/ une hypoactivation de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC), 2/ une hyperactivation du cortex moteur primaire (M1) correspondant à la somatotopie du membre supérieur et 3/ une hyperactivation du cervelet. Le dysfonctionnement du circuit moteur impliquant les noyaux gris centraux (NGC) semble compensé par l'activation accrue de la boucle cortex-cervelet-cortex. Lors de la production de parole dans la MP, sont observées 1/ une hyperactivation de la partie rostrale de l'AMS et du DLPFC, 2/ une hypoactivation du cortex M1 correspondant à la somatotopie orofaciale et 3/ une hypoactivation du cervelet. Ces résultats renforcent le fait que les deux circuits moteurs parallèles, impliquant respectivement les NGC et le cervelet, sont impliqués dans le contrôle moteur de la production de parole. Dans la MP, le dysfonctionnement du premier circuit semble altérer l'activation du deuxième. Une tâche expérimentale combinant les deux types de mouvements (du membre supérieur et de la parole) a révélé une absence d'activation des aires motrices (cortex M1, cervelet) associées à la production de parole : seul le profil lié au mouvement de la main a été observé ; il y aurait perte, dans la MP, de l'additivité fonctionnelle des activations cérébrales.*

Mots-clés : maladie de Parkinson, troubles du mouvement, troubles de la parole, dysarthrie, ganglions de la base, noyaux gris centraux, cervelet, imagerie cérébrale fonctionnelle.

## Abstract

*The three main cerebral dysfunctions associated with upper limb movements in Parkinson's disease (PD) are 1/ an underactivation of the supplementary motor area (SMA) and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), 2 /an overactivation of the primary motor cortex (M1) corresponding to the upper limb somatotopy and 3/ an overactivation of the cerebellum. The dysfunction of the motor circuit implying the basal ganglia (BG) seems to be compensated by the increased activation of the cortex-cerebellum-cortex loop. Regards to speech production in PD, the changes displayed are 1/an overactivation of the rostral part of the SMA and the DLPFC, 2 /an underactivation of the M1 cortex corresponding to the orofacial somatotopy and 3/ an underactivation of the cerebellum. These results reinforce the fact that the two parallel motor circuitries, involving the BG and the cerebellum respectively, are implicated in speech motor control. In PD, the dysfunction of the first circuit seems to deteriorate the activation of the second. An experimental task combining the two types of movements (of the upper limb and speech production) revealed an absence of motor area activations (M1 cortex, cerebellum) associated with speech production: the profile of hand movements was only observed ; it seems that in PD, a loss of functional additivity regards to cerebral activations should be expected.*

Keywords : Parkinson's disease, movement disorders, speech impairment, dysarthria, basal ganglia, cerebellum, functional neuroimaging.

---

PINTO, Serge (2007), Réorganisations cérébrales fonctionnelles dans la dysarthrie parkinsonienne, *Travaux Interdisciplinaires du Laboratoire Parole et Langage*, vol. 26, p. 115-130.

La maladie de Parkinson (MP) est essentiellement associée à une triade symptomatologique comportant tremblement, akinésie et rigidité (Marsden, 1994). Si l'expression motrice de ces symptômes se traduit principalement au niveau des membres, la musculature impliquée dans la production de parole est également assujettie à des dysfonctionnements caractéristiques (Mutch *et al.*, 1986). Des troubles de la parole peuvent donc être développés par les patients parkinsoniens, souvent tardivement dans l'évolution des symptômes (Klawans, 1986). Ils s'associent alors volontiers à l'apparition de fluctuations motrices induites par la lévodopa (L-dopa).

L'effet de la L-dopa sur les troubles de la parole du patient parkinsonien semble limité, mais le développement de la stimulation cérébrale profonde (SCP), et particulièrement celle du noyau subthalamique (NST), a permis d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques sur ce symptôme singulier qu'est la dysarthrie (Pinto *et al.*, 2004a). Lors du développement de la stimulation à haute fréquence du NST, un important effet bénéfique de la stimulation a été observé pour la motricité segmentaire et un moindre effet en ce qui concerne la dysarthrie (Limousin *et al.*, 1998). Dès lors, plusieurs travaux ont permis de montrer : 1/ une amélioration des composantes articulaire (Gentil *et al.*, 2003 ; Pinto *et al.*, 2003) et phonatoire (Gentil *et al.*, 2001 ; Gentil *et al.*, 2003) de la dysarthrie parkinsonienne par la stimulation du NST ; 2/ des effets variables, voire opposés, de la L-dopa et de la stimulation du NST sur les paramètres acoustiques de la parole parkinsonienne (Pinto *et al.*, 2005) ; 3/ le recrutement altéré des principales régions motrices cérébrales, et une implication plus importante des aires prémotrice et préfrontale dans la dysarthrie parkinsonienne (Pinto *et al.*, 2004b). Ces résultats ont soulevé la notion importante que les troubles de la parole dans la MP, à l'inverse des troubles du mouvement des membres, impliquent le recrutement d'un réseau cérébral compensateur spécifique, variablement influencé par la L-dopa et la stimulation du NST.

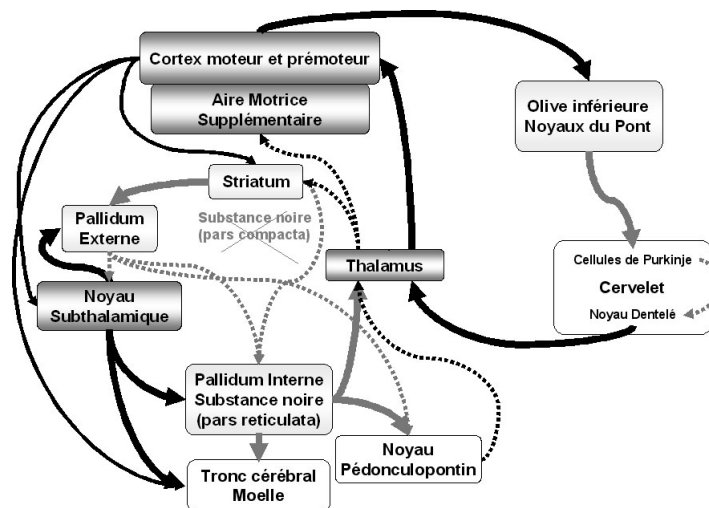
## 1. Maladie de Parkinson et imagerie fonctionnelle

L'apparition des troubles des membres, axiaux et de la parole, limite les activités de la vie quotidienne du patient, en aggravant notamment ses difficultés de communication. Ces dysfonctionnements moteurs de la MP sont à l'origine de différents troubles fonctionnels, variés selon le système moteur considéré. La tomographie par émission monophotonique (TEMP), la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le  $^{18}\text{F}$ fluoro-deoxyglucose et l'eau marquée  $\text{H}_2\text{O}^{15}$  comme radioligands, ainsi que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) sont autant de techniques d'imagerie fonctionnelle couramment utilisées pour la recherche des activations cérébrales associées à une fonction. La tâche de mouvement de la main avec joystick,

dans une direction choisie de façon aléatoire, est un paradigme classiquement utilisé pour la recherche d'activation des aires motrices (Frackowiak *et al.*, 2003).

### 1.1. Troubles du mouvement dans la MP

Chez les sujets contrôles réalisant cette tâche avec la main droite, les aires activées sont notamment le cortex sensorimoteur primaire gauche, le cortex prémoteur gauche, le putamen gauche, le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) droit, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le cortex cingulaire antérieur ( $C_{ant}$ ) bilatéralement (Playford *et al.*, 1992) ; chez les patients parkinsoniens, si une activation des cortex sensorimoteur et prémoteur gauches demeure présente, une diminution d'activation est également observée de manière contralatérale dans le putamen, le cortex  $C_{ant}$ , l'AMS et le DLPFC (Jahanshahi *et al.*, 1995 ; Playford *et al.*, 1992). Ces résultats rendent compte d'une altération d'activation des aires frontales médiales, participant vraisemblablement à l'akinésie parkinsonienne et impliquant les principales projections corticales des voies de sortie des noyaux gris centraux (NGC) vers les boucles motrices (AMS), associative (DLPFC) et limbique ( $C_{ant}$ ) (Jahanshahi *et al.*, 1995 ; Playford *et al.*, 1992 ; Playford *et al.*, 1993). Des hyperactivations motrice, prémotrice, et cérébelleuse ont également été observées, interprétées comme l'activation compensatrice du circuit cortex-cervelet-cortex palliant l'hypoactivité de la voie thalamo-corticale des NGC (Rascol *et al.*, 1997 ; Sabatini *et al.*, 2000 ; Samuel *et al.*, 1997a). En ce qui concerne l'AMS, il semblerait que sa partie rostrale soit hypoactive et sa partie caudale hyperactive (Sabatini *et al.*, 2000). De récentes études (Sabatini *et al.*, 2000 ; Thobois *et al.*, 2000) discutent l'hypoactivation du cortex moteur primaire (M1), soulevant la notion de tâche-dépendance nécessaire à l'interprétation des activations observées (Jahanshahi *et al.*, 1995 ; Turner *et al.*, 2003). Il faut également tenir compte de l'attention portée à l'exécution de la tâche (Rowe *et al.*, 2002) et de sa complexité (Catalan *et al.*, 1999). En d'autres termes, les anomalies d'activation de l'AMS dans la MP consistent en son activation normale ou son hyperactivation durant des tâches séquentielles complexes ou automatiques, mais en son hypoactivation lors de tâches nécessitant plus d'attention ou générées de manière interne (Thobois *et al.*, 2004). L'ensemble de ces résultats (figure 1 ci-dessous) suggère que les modifications d'activation peuvent être considérées comme : 1/ le reflet d'activations compensatoires : une telle interprétation a notamment été proposée pour expliquer l'activation du cortex prémoteur latéral lors de la présentation de stimuli visuels à des patients parkinsoniens dans le but d'améliorer leur marche (Hanakawa *et al.*, 1999) ; 2/ le résultat d'une inhibition déficiente de circuits moteurs inappropriés et l'incapacité de sélection du programme moteur adéquat (Boecker *et al.*, 1999).



**Figure 1**

*Altération des activations cérébrales durant le mouvement du membre supérieur  
(plus particulièrement la main) dans la maladie de Parkinson*

*Flèches noires : projections excitatrices glutamatergiques ; flèches grises : projections inhibitrices GABAergiques ; flèches en pointillés : projections hypoactives ;  
l'épaisseur des flèches pleines rend compte des activités supposées normale (fine) et hyperactive (épaisse).*

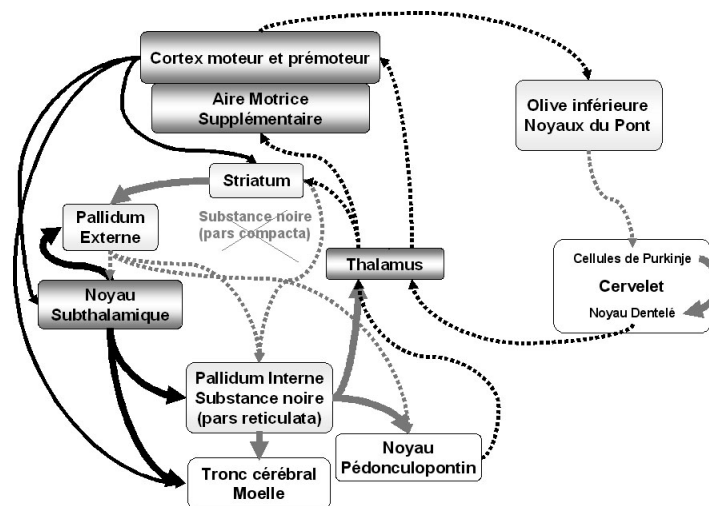
Les trois principales dysfonctions cérébrales observées lors de mouvements réalisés avec la main, le poignet ou le membre supérieur dans la maladie de Parkinson sont 1/ une hypoactivation de l'AMS et du DLPFC, 2/ une hyperactivation du cortex M1 correspondant à la somatotopie du membre supérieur et 3/ une hyperactivation du cervelet. Dans la MP, le dysfonctionnement du premier circuit semble compensé par l'activation accrue du deuxième.

## 1.2. Troubles de la parole dans la MP

Deux études ont eu pour objectif de déterminer en TEP et  $H_2O^{15}$ , chez un groupe de patients parkinsoniens, les régions cérébrales associées à la production de parole et l'impact de traitements différents sur ce symptôme. La première a permis de comparer les modifications d'activation cérébrale entre un groupe de sujets contrôles et un groupe de patients parkinsoniens, avant et après traitement orthophonique intensif, le « Lee Silvermann Voice Treatment » ou LSVT® (Ramig *et al.*, 2001). Avant le traitement, l'imagerie cérébrale réalisée durant une tâche de production de parole révélait une hyperactivation du cortex M1 correspondant à la somatotopie orofaciale, du cortex prémoteur latéral inférieur et de l'AMS (Liotti *et al.*, 2003). Dans le cadre d'une deuxième

étude (Pinto *et al.*, 2004b), un groupe de sujets contrôles et un groupe de patients parkinsoniens traités par stimulation électrique bilatérale du NST réalisaient le protocole expérimental suivant : Condition (1), Repos ; Condition (2): Production de parole (répétition d'une phrase simple) ; Condition (3): Articulation silencieuse (répétition des mouvements articulatoires correspondant à la phrase précédente, en n'émettant aucun son). Les résultats obtenus chez les sujets contrôles ont démontré que la production de parole était associée à l'activation bilatérale du cortex M1 correspondant à la somatotopie orofaciale, l'AMS, le cortex auditif associatif et les hémisphères cérébelleux. L'articulation silencieuse était associée à l'activation bilatérale du cortex M1 orofacial et des hémisphères cérébelleux. Pour les patients parkinsoniens en stimulation OFF, et pour les mêmes conditions expérimentales, une absence d'activation dans le cervelet et le cortex M1 orofacial droit, une activation du cortex prémoteur supérieur droit et une hyperactivation de l'AMS étaient observées. De plus, il était noté une activation supplémentaire du DLPFC lors de la production de parole et une activation de l'insula gauche durant l'articulation silencieuse. Ces activations anormales sont en partie en accord avec l'étude de Liotti et collaborateurs (Liotti *et al.*, 2003) et sont différentes de celles rapportées lors de tâches d'activation motrice de la main (Jenkins *et al.*, 1992 ; Limousin *et al.*, 1997). Comme pour les hypothèses suggérées lors des tâches de mouvement de la main, elles pourraient résulter : 1/ d'un mécanisme de compensation, 2/ ou bien faire partie intégrante de la physiopathologie de la dysarthrie. Les profils d'activation corticale et cérébelleuse sont tâche-dépendants, différents entre le mouvement des membres et la parole, et il semblerait que ces boucles soient spécifiquement atteintes dans la MP. L'atteinte de la boucle motrice (M1 – NGC – thalamus – AMS), dont le dysfonctionnement est compensé par l'hyperactivation du circuit (M1 – NGC – thalamus – cervelet – thalamus – AMS), est communément admise pour expliquer le dysfonctionnement moteur des membres dans la MP (figure 1 ci-dessus) ; toutefois, l'altération double du fonctionnement de ces deux circuits est à considérer afin de comprendre le plus précisément possible les troubles de la parole parkinsonienne (figure 2).

Les trois principales dysfonctions cérébrales observées lors de la production de parole dans la maladie de Parkinson sont 1/ une hyperactivation de la partie rostrale de l'AMS et du DLPFC, 2/ une hypoactivation du cortex M1 correspondant à la somatotopie orofaciale et 3/ une hypoactivation du cervelet. Ces résultats renforcent le fait que les deux circuits moteurs parallèles, impliquant respectivement les NGC et le cervelet, sont impliqués dans le contrôle moteur de la production de parole. Dans la MP, le dysfonctionnement du premier circuit semble altérer le fonctionnement du deuxième.



**Figure 2**

*Altération des activations cérébrales durant la production de parole dans la maladie de Parkinson (adapté de Pinto et al., 2004a)*

*Flèches noires : projections excitatrices glutamatergiques ; flèches grises : projections inhibitrices GABAergiques ; flèches en pointillés : projections hypoactives ;*

*l'épaisseur des flèches pleines rend compte des activités supposées normale (fine) et hyperactive (épaisse).*

## 2. Mouvements segmentaire et de la parole dans la MP : des physiopathologies différentes ?

Dans une récente étude en imagerie cérébrale fonctionnelle (article en préparation), notre but était d'établir si les profils d'activation cérébrale liés à l'akinésie des membres et à la dysarthrie résultaient de phénomènes compensateurs tâches-dépendants. Pour ce faire, il était important que les mêmes patients réalisent les deux types de motricités : mouvements de la main et production de parole. Nous avons recruté deux groupes de sujets (tous droitiers et de langue maternelle anglaise) pour participer à cette étude en IRM fonctionnelle (IRMf), et pour laquelle le Comité d'Éthique local (Joint National Hospital for Neurology and Neurosurgery and Institute of Neurology Ethics Committee, Londres) a émis un avis favorable.

Le groupe 1 était constitué de 9 patients parkinsoniens ne bénéficiant d'aucune chirurgie antisymptomatique, le groupe 2 de 14 sujets témoins. Les patients ont réalisé le protocole expérimental à jeun de médicaments depuis au moins douze heures. Les trois paradigmes expérimentaux utilisés étaient les suivants: Condition (A), Mouvement de la main, séquentiel et

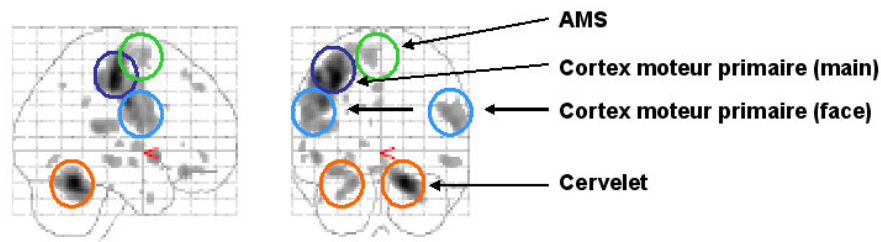
libre, réalisé avec un joystick selon 4 directions possibles (droite, gauche, haut, bas) ; Condition (B), Production de parole, séquence libre utilisant les 4 mots définissant les directions précédentes (« right », « left », « up », « down ») ; et Condition (C), Combinaison des conditions (A) et (B), pendant laquelle le patient doit énoncer à haute voix la direction empruntée lors de chaque mouvement de la main. L'analyse des données IRMf a été réalisée classiquement à partir du logiciel « statistical parametric mapping » (Friston *et al.*, 1995), version SPM2.

Les résultats obtenus chez les sujets contrôles ont montré: (1) des activations motrices primaires gauche (pour la condition A) et bilatérale (pour la condition B), correspondant aux somatotopies de la main (A) et de la face (B) ; (2) une activation bilatérale du cervelet pour les deux conditions, avec malgré tout une prédominante activation droite pour la condition A ; (3) une activation du cortex prémoteur latéral gauche pour la condition A. Ceci est en accord avec les précédentes études ayant rapporté les activations cérébrales associées aux mouvements de la main (Deiber *et al.*, 1991 ; Jahanshahi *et al.*, 1995) et de la parole (Murphy *et al.*, 1997 ; Pinto *et al.*, 2004b). La tâche combinée C a révélé l'association des mêmes activations motrice primaire, prémotrice et cérébelleuse que dans les conditions A et B (figure 3 haut ci-dessous). Il semblerait donc que les tâches A et B soient additives, ou du moins facilitées par le fait que la programmation motrice est la même pour les deux tâches - seule l'exécution motrice est différente.

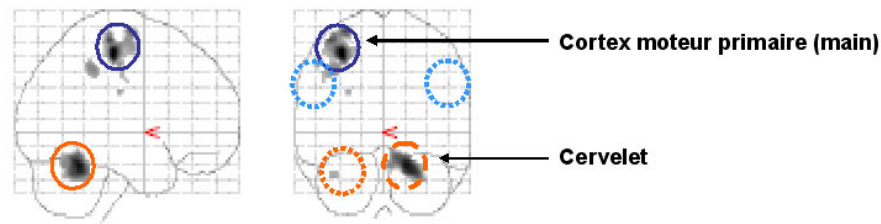
Pour les patients parkinsoniens, les altérations de profils d'activation cérébrale décrites précédemment dans la littérature ont été confirmées lors de la performance des deux tâches motrices. La tâche combinée a révélé, au seuil statistique utilisé dans notre analyse, une absence d'activation des aires cérébrales (cortex M1, cervelet) associées à la production de parole. Seul le profil associé au mouvement de la main a été observé (figure 3 bas). L'interprétation de ce résultat est difficile à établir, mais il permet de visualiser sur le cortex cérébral la donnée comportementale, connue dans la MP, de réaliser deux tâches motrices de manière concomitante : il y aurait perte, dans la MP, de l'additivité fonctionnelle des activations cérébrales. À nouveau, la question des physiopathologies tâche-dépendantes est relancée...



### Sujets contrôles



### Patients parkinsoniens



**Figure 3**

*Profils d'activation cérébrale associés à la tâche combinée [Mouvement de la main + Production de parole] chez les sujets contrôles et les patients parkinsoniens*

## 3. Traitements de la MP et imagerie cérébrale fonctionnelle

### 3.1. Traitements pharmacologiques

Du fait de son action rapide, l'apomorphine (agoniste dopaminergique) est souvent utilisée dans le cadre d'études en imagerie fonctionnelle. Lors de la tâche de joystick avec choix aléatoire de mouvements de la main, l'injection d'apomorphine a permis, lors d'une étude en TEP et  $H_2O^{15}$ , de restaurer les hypoactivations de l'AMS et du DLPFC observées lors d'une condition sans médicaments, et ce de manière concomitante à l'amélioration de la bradykinésie parkinsonienne (Jenkins *et al.*, 1992). Une étude en TEMP a rapporté chez des patients parkinsoniens, sous traitements dopaminergiques, les mêmes activations du cortex M1 de l'AMS identifiées chez un groupe de sujets contrôles (Rascol *et al.*, 1997). Une étude en IRMf a montré, pour la même tâche, une amélioration de l'hypoactivation médiale frontale et de l'hyperactivation des cortex M1 et prémoteur latéral (Haslinger *et al.*, 2001). Au repos, une amélioration du profil d'activation corticale

grâce à une perfusion de L-dopa a pu être mise en évidence lors d'une étude en TEP et  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (Feigin *et al.*, 2001). Lors d'une étude en TEP et  $\text{H}_2\text{O}^{15}$ , où le patient devait déplacer un curseur vers une cible, la perfusion de L-dopa : 1/ permettait d'améliorer les temps de mouvements, corrélés à l'augmentation d'activation du pallidum et du thalamus ventral, mais 2/ augmentait les erreurs spatiales, corrélées à l'activation du vermis cérébelleux (Feigin *et al.*, 2002). Aucune étude, rapportée à ce jour, n'a exploré en imagerie cérébrale fonctionnelle l'effet du traitement dopaminergique sur la dysarthrie parkinsonienne.

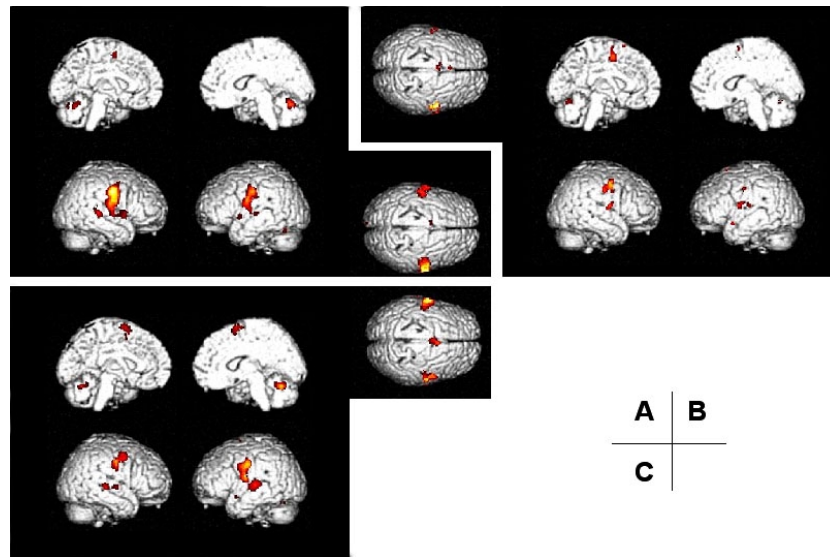
### 3.2. Traitements chirurgicaux

#### *Mouvements de la main*

Les anomalies d'activation corticale sont vraisemblablement la conséquence d'une inhibition corticale excessive par les voies de projection des NGC en provenance du thalamus (Frackowiak *et al.*, 2003). Les traitements chirurgicaux de la MP viseraient donc, par lésion ou stimulation électrique à haute fréquence, à réduire cette trop forte inhibition par leurs actions sur les NGC (pallidum interne et NST principalement). Après pallidotomie et lors d'études en TEP et  $\text{H}_2\text{O}^{15}$  utilisant des tâches de joystick ou de mouvements de la main, les activations de l'AMS et du DLPFC sont normalisées en comparaison avec l'état pré-opératoire (Grafton *et al.*, 1995 ; Samuel *et al.*, 1997b). Une étude en TEP et  $\text{H}_2\text{O}^{15}$  a révélé que la stimulation du pallidum interne induisait une augmentation d'activation de l'AMS et du cortex  $\text{C}_{\text{ant}}$  (Fukuda *et al.*, 2001). Plusieurs études en TEP et  $\text{H}_2\text{O}^{15}$  ont démontré que lors de tâches manuelles, et notamment avec joystick, la stimulation du NST augmentait les activations de l'AMS rostrale, du DLPFC, du cortex  $\text{C}_{\text{ant}}$ , du thalamus et du putamen (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999 ; Limousin *et al.*, 1997 ; Strafella *et al.*, 2003 ; Thobois *et al.*, 2002). Parallèlement, le moindre recrutement de circuits moteurs compensatoires impliquant notamment le cortex M1 ipsilatéral et les cortex prémoteur latéral et pariétal a aussi été observé (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999 ; Limousin *et al.*, 1997 ; Thobois *et al.*, 2002). L'amélioration des activations de l'AMS et du cortex  $\text{C}_{\text{ant}}$  est retrouvée lors de fréquences de stimulation basses et cliniquement inefficaces (60Hz), alors que l'amélioration de l'activation du DLPFC n'est observée qu'à haute fréquence de stimulation (130 Hz), cliniquement efficace (Strafella *et al.*, 2003). Le type de tâche motrice réalisée doit être pris en compte lorsqu'il s'agit d'interpréter l'activation de l'AMS. Lors des études impliquant la tâche de joystick avec choix aléatoire de mouvement, l'activation de l'AMS était augmentée (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999 ; Limousin *et al.*, 1997), alors que le cas inverse se produisait lorsque l'étude impliquait un mouvement répétitif, séquentiel et guidé par un stimulus extérieur (Thobois *et al.*, 2002).

### Production de parole

L'effet de la stimulation bilatérale du NST sur la dysarthrie n'a jusqu'à présent fait l'objet que d'une seule étude en TEP et  $H_2O^{15}$  (Pinto *et al.*, 2004b). La stimulation en marche, les profils d'activation se rapprochent de ceux obtenus pour des sujets témoins (figure 3 ci-dessus). La stimulation du NST tend à normaliser ces activations anormales, restaurant une activation normale du cortex M1 orofacial et du cervelet et réduisant l'hyperactivation de l'AMS ; ceci est cohérent avec l'amélioration des composantes phonatoire (Gentil *et al.*, 2001) et articulatoire (Gentil *et al.*, 2003 ; Pinto *et al.*, 2003) de la dysarthrie parkinsonnienne évaluées individuellement de manière instrumentale. Il a également été observé une diminution des hyperactivations cérébrales liées à la dysarthrie parkinsonnienne chez des patients ayant suivi le LSVT<sup>®</sup>, un traitement orthophonique intensif ; cette diminution était de plus associée à des activations normalisées de l'insula, du noyau caudé et du putamen (Liotti *et al.*, 2003).



**Figure 4**

*Activations cérébrales observées en TEP et  $H_2O^{15}$  chez un groupe de sujets contrôles (A) et de patients parkinsonniens dont la stimulation subthalamique est à l'arrêt (B) et en marche (C), lors d'une condition de production de parole (adapté de Pinto et al., 2004b)*

### 3.3. Objectifs

Il est donc important de prendre en compte l'effet des traitements afin de comprendre au mieux la physiopathologie de la dysarthrie parkinsonienne. Dans notre étude, l'IRMf est envisagée pour un groupe de patients parkinsoniens ne possédant pas encore de stimulateurs implantés (situation pré-opératoire) et la TEP pour le même groupe de patients bénéficiant d'une stimulation bilatérale du NST (situation post-opératoire). L'objectif principal de ce projet est de mettre en évidence les modifications induites par le traitement dopaminergique et la stimulation du NST sur les circuits neuronaux impliqués dans les différents contrôles de la parole et du mouvement des membres dans la MP. En d'autres termes, il s'agit de discriminer l'effet des deux traitements sur les deux types de mouvements (des membres ou production de parole), afin de mettre en évidence deux hypothèses : 1/ dans la MP, les profils d'activation liés à la production de parole et aux mouvements des membres sont différents car ils résultent de phénomènes compensatoires tâches-dépendants ; 2/ les effets du traitement dopaminergique et de la stimulation du NST dans la MP peuvent être similaires ou contraires, reflets d'une même action au niveau des NGC mais d'un résultat fonctionnel différent. Afin d'atteindre ces objectifs, il est nécessaire que les mêmes patients réalisent un protocole impliquant les deux types de fonctions motrices.

## 4. Étude en cours : « Effets de la lévodopa et de la stimulation du noyau subthalamique sur le mouvement de la main et la production de parole dans la maladie de Parkinson : étude en imagerie fonctionnelle » (étude SPALMIC)

### 4.1. Patients

Douze patients participeront à cette étude, pour laquelle le Comité de Protection des Personnes (CPP) local a émis un avis favorable. Le nombre de patients choisi ne provient pas de considérations statistiques, mais est fondé sur des critères cliniques de faisabilité (recrutement de patients et possibilité d'analyse) ; c'est un nombre qui est en accord avec la littérature en ce qui concerne la significativité statistique des études d'imagerie fonctionnelle. Les patients seront candidats à l'implantation bilatérale d'électrodes de stimulation dans le NST, et rempliront de fait les critères d'inclusion inhérents à cette chirurgie (Limousin *et al.*, 1998). L'examen en IRMf sera réalisé au Centre IRM 3T Recherche de Grenoble dans les 3 mois précédant l'opération. L'examen en TEP sera réalisé au Centre d'Exploration et de Recherche Médicales par Émission de Positons (CERMEP) de Lyon, entre 6 et 12 mois post-opératoires, à la convenance du patient et en fonction des disponibilités du CERMEP. Avant les examens IRMf et TEP, les patients auront une évaluation clinique de leur état moteur au moyen de l'échelle UPDRS, l'« Unified Parkinson's Disease Rating

Scale » (Fahn *et al.*, 1987) : avec (on) et sans (off) médicaments avant l'opération, sans médicaments et la stimulation du NST en marche (ON) et à l'arrêt (OFF) après l'opération, afin d'apprécier respectivement le bénéfice moteur entraîné par les traitements pharmacologique et chirurgical. À ce jour, 5 patients ont participé à l'IRMf pré-opératoire. L'analyse des résultats est en cours.

#### 4.2. Paradigmes expérimentaux

Les conditions expérimentales sont sensiblement les mêmes que les celles de l'étude présentée plus haut :

Condition C1 : Mouvement de la main, séquentiel et libre ; réalisé avec un joystick selon les 4 directions possibles (droite, gauche, haut, bas), en essayant d'éviter des séquences répétitives ; chaque mouvement est réalisé en réponse à un stimulus visuel (toutes les deux secondes), afin que tous les patients réalisent le même nombre de mouvements ;

Condition C2 : Production de parole ; séquence libre utilisant les 4 mots définissant les directions précédentes (droite, gauche, haut, bas), en essayant d'éviter des séquences répétitives ; comme précédemment, chaque production est réalisée en réponse à un stimulus visuel (toutes les deux secondes), afin que tous les patients prononcent le même nombre de mots ;

Condition C3 : Combinaison des conditions (C1) et (C2) ; le patient doit énoncer à haute voix la direction empruntée lors de chaque mouvement de la main, toujours en réponse au même stimulus visuel.

#### 4.3. Analyses statistiques

L'analyse des données IRMf est réalisée classiquement à partir du software « statistical parametric mapping », version SPM5 (Wellcome Department for Cognitive Neuroscience, Londres) afin d'obtenir une analyse statistique paramétrique des images (Friston *et al.*, 1995). Selon notre hypothèse, nous visualisons particulièrement 3 régions cérébrales qui, comme énoncé précédemment, sont impliquées dans la réalisation de mouvements des membres et de la parole: le cortex M1, l'AMS et le cervelet. L'analyse de ces régions d'intérêt nous permet d'aborder avec précision leur implication dans ces deux fonctions et les modifications d'activation dans la MP. Un intérêt particulier est également porté sur l'activation des NGC.

#### 4.4. Résultats attendus

Une partie des résultats attendus a pour objectif de confirmer les données concernant l'impact de la stimulation du NST sur la dysarthrie parkinsonienne (Pinto *et al.*, 2004b), ainsi que celles concernant les mouvements de la main (Limousin *et al.*, 1997 ; Thobois *et al.*, 2002). Toutefois, l'impact du traitement dopaminergique et l'utilisation de la double tâche parole/mouvement de la main (C4) fournissent un cadre de recherche tout à fait novateur. Des données font défaut, tant

aux communautés médicale que scientifique, concernant la compréhension de l'implication des NGC dans les troubles de la parole en général, et dans la MP en particulier. Il ne fait nul doute que ces structures sous-corticales jouent un rôle important dans la production de parole (Jurgens, 2002 ; Santens *et al.*, 2003), même s'il est différent de celui impliqué dans le mouvement des membres. Cette étude permet d'envisager certaines réponses à ces interrogations et hypothèses.

## 5. Conclusions et perspectives

La démarche de l'ensemble de ce travail est le reflet d'une double approche thérapeutique et de recherche. En effet, si les études évoquées ici se posent en tant que « recherches sans bénéfice individuel direct », la détermination des corrélats anatomo-fonctionnels des effets du traitement dopaminergique et de la stimulation du NST sur des programmes moteurs différents tels que le mouvement de la main et la production de parole permet d'envisager la compréhension de leurs variabilité et différence. Un meilleur ajustement du traitement dopaminergique et des paramètres de stimulation du NST est par conséquent à envisager au vu des résultats déjà obtenus et ceux à venir, dans le souci d'atteindre le meilleur bénéfice thérapeutique.

## 6. Références bibliographiques

- BOECKER, H. ; CEBALLOS-BAUMANN, A. ; BARTENSTEIN, P. ; WEINDL, A. ; SIEBNER, H.R. ; FASSBENDER, T. ; MUNZ, F. ; SCHWAIGER, M. & CONRAD, B. (1999) Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET, *Brain*, 122, p. 1651-1665.
- CATALAN, M.J. ; ISHII, K. ; HONDA, M. ; SAMII, A. & HALLETT, M. (1999) A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease, *Brain*, 122, p. 483-495.
- CEBALLOS-BAUMANN, A.O. ; BOECKER, H. ; BARTENSTEIN, P. ; VON FALKENHAYN, I. ; RIESCHER, H. ; CONRAD, B. ; MORINGLANE, J.R. & ALESCH, F. (1999) A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity, *Archives of Neurology*, 56, p. 997-1003.
- DEIBER, M.P. ; PASSINGHAM, R.E. ; COLEBATCH, J.G. ; FRISTON, K.J.. ; NIXON, P.D. & FRACKOWIAK, R.S. (1991) Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography, *Experimental Brain Research*, 84, p. 393-402.
- FAHN, S. ; ELTON, R.L. & committee motUd. (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale, in Fahn, S. ; Marsden, C.D. ; Calne, D.B. (eds) *Recent developments in Parkinson's disease*, Florham Park, NJ: MacMillan, Health Care Information, p. 153-164.

- FEIGIN, A. ; FUKUDA, M. ; DHAWAN, V. ; PRZEDBORSKI, S. ; JACKSON-LEWIS, V. ; MENTIS, M.J. ; MOELLER, J.R. & EIDELBERG, D. (2001) Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease, *Neurology*, 57, p. 2083-2088.
- FEIGIN, A. ; GHILARDI, M.F. ; FUKUDA, M. ; MENTIS, M.J. ; DHAWAN, V. ; BARNES, A. ; GHEZ, C.P. & EIDELBERG, D. (2002) Effects of levodopa infusion on motor activation responses in Parkinson's disease, *Neurology*, 59, p. 220-226.
- FRACKOWIAK, R.S. ; DOWSEY-LIMOUSIN, P. ; JAHANSHAH, M. & HARIZ, M. (2003) Brain imaging and mobility in Parkinson's disease, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 187, p. 295-304.
- FRISTON, K. ; HOLMES, A. ; WORSLEY, K. ; POLINE, J. ; FRITH, C. & FRACKOWIAK, R. (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach, *Human Brain Mapping*, 2, p. 189-210.
- FUKUDA, M. ; MENTIS, M. ; GHILARDI, M.F. ; DHAWAN, V. ; ANTONINI, A. ; HAMMERSTAD, J. ; LOZANO, A.M. ; LANG, A. ; LYONS, K. ; KOLLER, W. ; GHEZ, C. & EIDELBERG, D. (2001) Functional correlates of pallidal stimulation for Parkinson's disease, *Annals of Neurology*, 49, p. 155-164.
- GENTIL, M. ; CHAUVIN, P. ; PINTO, S. ; POLLAK, P. & BENABID, A.L. (2001) Effect of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Parkinsonian Voice, *Brain and Language*, 78, p. 233-240.
- GENTIL, M. ; PINTO, S. ; POLLAK, P. & BENABID, A.L. (2003) Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian dysarthria, *Brain and Language*, 85, p. 190-196.
- GRAFTON, S.T. ; WATERS, C. ; SUTTON, J. ; LEW, M.F. & COULDWELL, W. (1995) Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study, *Annals of Neurology*, 37, p. 776-783.
- HANAKAWA, T. ; FUKUYAMA, H. ; KATSUMI, Y. ; HONDA, M. & SHIBASAKI, H. (1999) Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease, *Annals of Neurology*, 45, p. 329-336.
- HASLINGER, B. ; ERHARD, P. ; KAMPFE, N. ; BOECKER, H. ; RUMMENY, E. ; SCHWAIGER, M. ; CONRAD, B. & CEBALLOS-BAUMANN, A.O. (2001) Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa, *Brain*, 124, p. 558-570.
- JAHANSHAH, M. ; JENKINS, I.H. ; BROWN, R.G. ; MARSDEN, C.D. ; PASSINGHAM, R.E. & BROOKS, D.J. (1995) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects, *Brain*, 118, p. 913-933.
- JENKINS, I.H. ; FERNANDEZ, W. ; PLAYFORD, E.D. ; LEES, A.J. ; FRACKOWIAK, R.S. ; PASSINGHAM, R.E. & BROOKS, D.J. (1992) Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine, *Annals of Neurology*, 32, p. 749-757.

- JURGENS, U. (2002) Neural pathways underlying vocal control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26, p. 235-258.
- KLAWANS, H.L. (1986) Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa, *Movement Disorders*, 1, p. 187-192.
- LIMOUSIN, P. ; GREENE, J. ; POLLAK, P. ; ROTHWELL, J. ; BENABID, A.L. & FRACKOWIAK, R. (1997) Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease, *Annals of Neurology*, 42, p. 283-291.
- LIMOUSIN, P. ; KRACK, P. ; POLLAK, P. ; BENAZZOUZ, A. ; ARDOUIN, C. ; HOFFMANN, D. & BENABID, A.L. (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease, *New England Journal of Medicine*, 339, p. 1105-1111.
- LIOTTI, M. ; RAMIG, L.O. ; VOGEL, D. ; NEW, P. ; COOK, C.I. ; INGHAM, R.J. ; INGHAM, J.C. & FOX, P.T. (2003) Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET, *Neurology*, 60, p. 432-440.
- MARSDEN, C.D. (1994) Parkinson's disease, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 57, p. 672-681.
- MUTCH, W.J. ; STRUDWICK, A. ; ROY, S.K. & DOWNIE, A.W. (1986) Parkinson's disease: disability, review, and management, *British Medical Journal*, 293, p. 675-677.
- MURPHY, K. ; CORFIELD, D.R. ; GUZ, A. ; FINK, G.R. ; WISE, R.J. ; HARRISON, J. & ADAMS, L. (1997) Cerebral areas associated with motor control of speech in humans, *Journal of Applied Physiology*, 83, p. 1438-1447.
- PINTO, S. ; GENTIL, M. ; FRAIX, V. ; BENABID, A.L. & POLLAK, P. (2003) Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease, *Journal of Neurology*, 250, p. 179-187.
- PINTO, S. ; OZSANCAK, C. ; TRIPOLITI, E. ; THOBOIS, S. ; LIMOUSIN-DOWSEY, P. & AUZOU, P. (2004a) Treatments for dysarthria in Parkinson's disease, *Lancet Neurology*, 3, p. 547-556.
- PINTO, S. ; THOBOIS, S. ; COSTES, N. ; LE BARS, D. ; BENABID, A.L. ; BROUSSOLLE, E. ; POLLAK, P. & GENTIL, M. (2004b) Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study, *Brain*, 127, p. 602-615.
- PINTO, S. ; GENTIL, M. ; KRACK, P. ; SAULEAU, P. ; FRAIX, V. ; BENABID, A.L. & POLLAK, P. (2005) Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech, *Movement Disorders*, 20, p. 1507-1515.
- PLAYFORD, E.D. ; JENKINS, I.H. ; PASSINGHAM, R.E. ; FRACKOWIAK, R.S. & BROOKS, D.J. (1993) Impaired activation of frontal areas during movement in Parkinson's disease: a PET study, *Advances in Neurology*, 60, p. 506-510.
- PLAYFORD, E.D. ; JENKINS, I.H. ; PASSINGHAM, R.E. ; NUTT, J. ; FRACKOWIAK, R.S. & BROOKS, D.J. (1992) Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study, *Annals of Neurology*, 32, p. 151-161.



- RAMIG, L.O. ; SAPIR, S. ; COUNTRYMAN, S. ; PAWLAS, A.A. ; O'BRIEN, C. ; HOEHN, M. & THOMPSON, L.L. (2001) Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2-year follow up, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 71, p. 493-498.
- RASCOL, O. ; SABATINI, U. ; FABRE, N. ; BREFEL, C. ; LOUBINOX, I. ; CELSIS, P. ; SENARD, J.M. ; MONTASTRUC, J.L. & CHOLLET, F. (1997) The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic Parkinsonian patients, *Brain*, 120, p. 103-110.
- ROWE, J. ; STEPHAN, K.E. ; FRISTON, K. ; FRACKOWIAK, R. ; LEES, A. & PASSINGHAM, R. (2002) Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions, *Brain*, 125, p. 276-289.
- SABATINI, U. ; BOULANOUAR, K. ; FABRE, N. ; MARTIN, F. ; CAREL, C. ; COLONNESE, C. ; BOZZAO, L. ; BERRY, I. ; MONTASTRUC, J.L. ; CHOLLET, F. & RASCOL, O. (2000) Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study, *Brain*, 123, p. 394-403.
- SAMUEL, M. ; CEBALLOS-BAUMANN, A.O. ; BLIN, J. ; UEMA, T. ; BOECKER, H. ; PASSINGHAM, R.E. & BROOKS, D.J. (1997a) Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study, *Brain*, 120, p. 963-976.
- SAMUEL, M. ; CEBALLOS-BAUMANN, A.O. ; TURJANSKI, N. ; H. ; GOROSPE, A. ; LINAZASORO, G. ; HOLMES, A.P. ; DELONG, M.R. ; VITEK, J.L. ; THOMAS, D.G. ; QUINN, N.P. ; OBESO, J.A. & BROOKS, D.J. (1997b) Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15)O PET study, *Brain*, 120, p. 1301-1313.
- SANTENS, P. ; DE LETTER, M. ; VAN BORSEL, J. ; DE REUCK, J. & CAEMAERT, J. (2003) Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease, *Brain and Language*, 87, p. 253-258.
- STRAFELLA, A.P. ; DAGHER, A. & SADIKOT, A.F. (2003) Cerebral blood flow changes induced by subthalamic stimulation in Parkinson's disease, *Neurology*, 60, p. 1039-1042.
- THOBOIS, S. ; DOMINEY, P. ; DECETY, J. ; POLLAK, P. ; GREGOIRE, M.C. & BROUSSOLLE, E. (2000) Overactivation of primary motor cortex is asymmetrical in hemiparkinsonian patients, *Neuroreport*, 11, p. 785-789.
- THOBOIS, S. ; DOMINEY, P. ; FRAIX, V. ; MERTENS, P. ; GUENOT, M. ; ZIMMER, L. ; POLLAK, P. ; BENABID, A.L. & BROUSSOLLE, E. (2002) Effects of subthalamic nucleus stimulation on actual and imagined movement in Parkinson's disease : a PET study, *Journal of Neurology*, 249, p. 1689-1698.
- THOBOIS, S. ; JAHANSHAH, M. ; PINTO, S. ; FRACKOWIAK, R. & LIMOUSIN-DOWSEY, P. (2004) PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences, *Neuroimage*, 23, p. 1-16.
- TURNER, R.S. ; GRAFTON, S.T. ; MCINTOSH, A.R. ; DELONG, M.R. & HOFFMAN, J.M. (2003) The functional anatomy of Parkinsonian bradykinesia, *Neuroimage*, 19, p. 163-179.